

Wirkstoff-Evolution steht hoch im Kurs

Die Geschichte der Firma Evotec zeigt, dass Biotechnologie made in Germany weltweit Maßstäbe setzen kann. Die Max-Planck-Gesellschaft zählt zu den Gründern des Unternehmens und prägt es bis heute.

TEXT DIRK BÖTTCHER

Evolutionäre Molekularbiologie war Anfang der 1990er-Jahre ein Begriff, unter dem sich die wenigsten etwas vorstellen konnten, der aber die Fantasie bei Gründern und Investoren weckte. Die Hamburger Evotec Biosystems trat an, um das vom Nobelpreisträger Manfred Eigen am Göttinger Max-Planck-Institut für biophysikalische Chemie entwickelte Verfahren für die Erforschung pharmazeutischer Wirkstoffe zu nutzen. Es beruht – sehr vereinfacht erklärt – darauf, evolutionäre Prozesse wie die Auslese durch zufällige Variationen technisch auch für die Forschung und Entwicklung von Medikamenten nutzbar zu machen. Dadurch, so die Idee, könnte man in einem Gerät die Wirkung einer Vielzahl von Substanzen automatisiert an bestimmten Zielstrukturen oder direkt an Zellfunktionen untersuchen. Neue Medikamente zum Beispiel ließen sich dann schneller, präziser und preisgünstiger entwickeln.

Die Geschichte von Evotec zählt zu den erfolgreichsten, die die deutsche Biotechnologie zu erzählen weiß. Das Unternehmen wächst atemberaubend schnell, nutzt einmalige Technologien und hat mit dem Ansatz, translationale Forschung hochautomatisiert im industriellen Maßstab anzubieten, die Branche revolutioniert. Vor allem aber wurde das Unternehmen von einigen der bemerkenswertesten Wissenschaftler unserer Zeit geprägt.

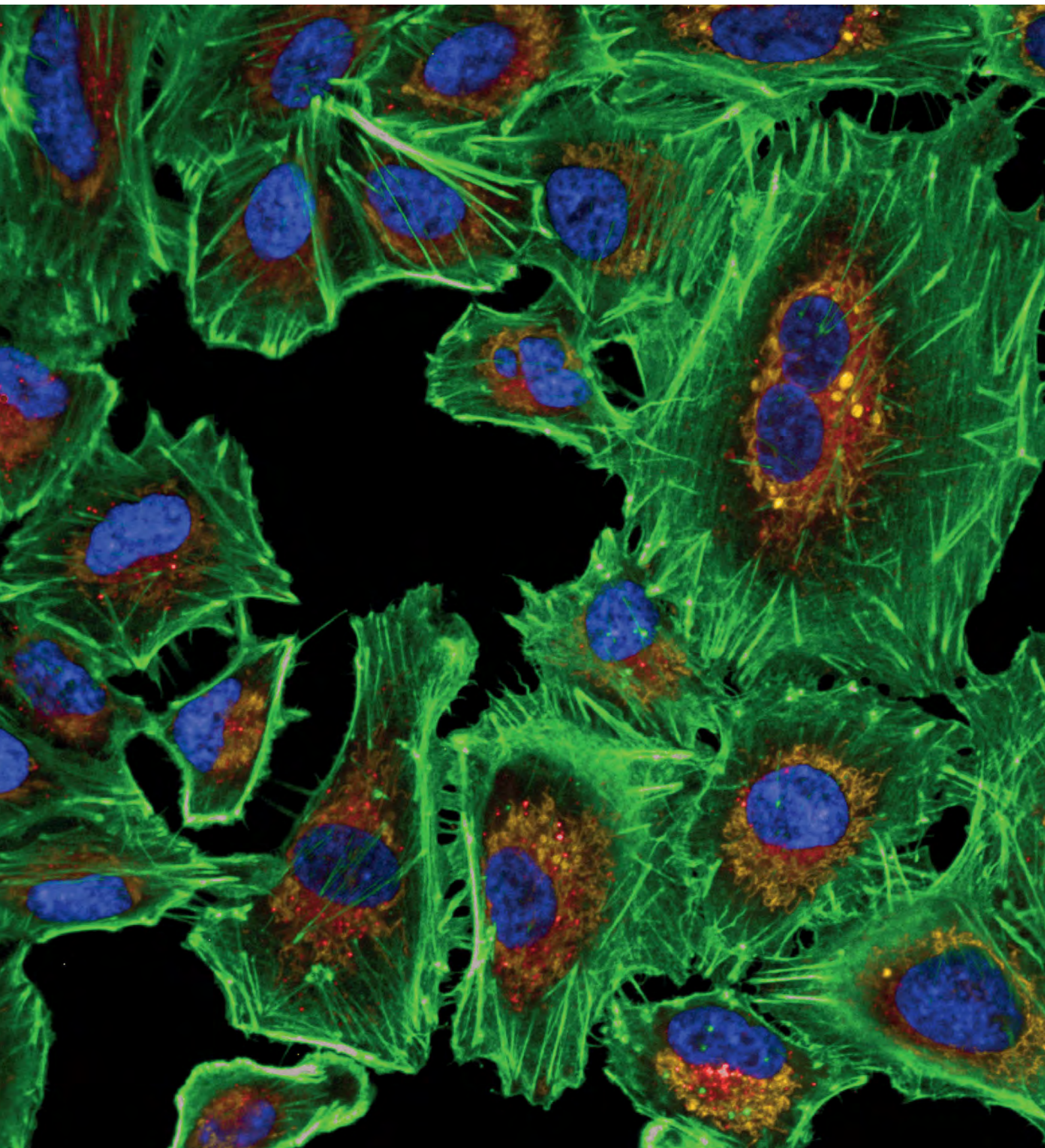
13 STANDORTE, FÜNF LÄNDER, 3000 MITARBEITER

Allen voran Manfred Eigen (1927–2019), damals Mitgründer und Chief Scientist von Evotec. Im Jahr 1994 umschrieb er die Erwartung an die von ihm maßgeblich entwickelte evolutionäre Molekularbiologie im Wissenschaftsmagazin SCIENCE: „Wir können damit Probleme in einer Art und Weise lösen, die wir uns nicht hätten vorstellen können.“ Bis dahin forschten die Wissenschaftler

sehr gezielt an einzelnen Molekülen und versuchten mit biochemischem Sachverstand bestimmte Bindungseigenschaften – und damit Wirksamkeit – zu erreichen. Was aber, wenn man mit unzähligen dieser Moleküle in einer Maschine quasi-evolutionäre Prozesse durchführen könnte? Dann ließe sich das bisher Unvorstellbare, von dem Eigen sprach, kreieren.

Wie brillant diese Idee war, zeigt sich heute beim Besuch von Evotec in Hamburg. Das ehemals kleine, ursprünglich mit sieben Millionen Euro Startkapital und einer Handvoll Mitarbeitern gegründete Unternehmen belegt hier am Hauptsitz bereits mehrere Gebäude und ist zu einem der weltweit führenden Anbieter von Forschungs-

Mit Technik gegen Tumore: Evotec verwendet unter anderem Lungenkrebszellen, um Testverfahren zu entwickeln, mit denen sich effektivere Krebstherapien entwickeln lassen. In den Zellen sind die Zellkerne (blau), Mitochondrien (orange), Lysosomen (dunkelrot) und Aktinfilamente (grün) zu erkennen.





Mit Gespür für vielversprechende Entdeckungen: Manfred Eigen hat eine Methode entwickelt, um die Geschwindigkeit schneller biochemischer Reaktionen zu messen, und erhielt dafür 1967 im Alter von nur 40 Jahren den Nobelpreis für Chemie. Er war Gründungsdirektor des Max-Planck-Instituts für biophysikalische Chemie und Mitgründer mehrerer Unternehmen. Schnell erkannte er das ökonomische Potenzial unerwarteter Erkenntnisse und wusste es zu nutzen.

und Entwicklungsdienstleistungen gewachsen. An 13 Standorten in fünf Ländern arbeiten mehr als 3000 Mitarbeiterinnen und Mitarbeiter, der Jahresumsatz nähert sich einer halben Milliarde Euro – und der heutige CEO, Werner Lanthaler, sagt, das Unternehmen befinde sich allenfalls am Anfang seiner Entwicklung (siehe dazu Interview S. 63).

WIRKSTOFF-SCREENING IM INDUSTRIELLEN MASSSTAB

Seit Lanthaler 2009 den Posten des CEO übernommen hat, stieg der Wert der Evotec-Aktie um mehr als 3000 Prozent, die Belegschaft hat sich verzehnfacht, das Unternehmen schreibt schwarze Zahlen, die Marktkapitalisierung liegt bei mehr als drei Milliarden Euro. Woher Lanthaler seinen Optimismus für die Zukunft nimmt, sieht man in einem kleinen Raum in den Labortrakten im Evotec-Hauptgebäude. Den mehrgeschossigen Bau prägt eine imposante Glasfassade, über dem Eingang prangt Manfred Eigens Name. Innen ist ein Blick durch ein Fenster in besagtes Labor gestattet: Gefangen in einem Glaskasten bewegt sich ein Roboterarm hin und her, greift kleine Probenbehälter,

pipettiert, sortiert, räumt Behälter mit winzigen Plastikröhrchen aus und in Inkubatoren – eine Wundermaschine, die „induzierte pluripotente Stammzellen“ (iPSC) züchtet und analysiert.

Mit einer Kombination aus vier Genen, die für spezifische Transkriptionsfaktoren kodieren, lassen sich adulte, also bereits ausdifferenzierte Zellen in iPSC-Zellen reprogrammieren. Für die Entwicklung dieser Technologie erhielt unter anderem der japanische Wissenschaftler Shinya Yamanaka 2012 den Nobelpreis für Medizin. Ihr Einsatz gilt vor allem in der regenerativen Medizin als sehr vielversprechend, da sich iPSC-Zellen unendlich vermehren und sich in sämtliche körpereigenen Zelltypen umwandeln lassen. Evotec will mit der iPSC-Plattform ein Wirkstoffscreening in den industriellen Maßstab übertragen, der den höchsten Standards an Durchsatz, Reproduzierbarkeit und Robustheit entspricht.

Ob die Herren, die Anfang 1993 im Göttinger Büro von Manfred Eigen sitzen, diese imposante Entwicklung von Evotec bis ins Detail tatsächlich so erwarten, darf bezweifelt werden, auch wenn mit Karsten Henco und Ulrich Aldag zwei der damals wohl ambitioniertesten Unternehmensgründer in

der Runde weilen. Die beiden haben gerade das gefeierte Biotechnologieunternehmen Qiagen – eines der wenigen anderen bis heute sehr erfolgreichen Biotechs aus Deutschland – als Gründer beziehungsweise Manager auf die Erfolgsspur gebracht. Dass sich beide nun von diesem Shootingstar schon wieder verabschieden, um mit Manfred Eigen und der Max-Planck-Gesellschaft eine neue Firma zu gründen, zeigt, wie überzeugt die beiden von der Idee und von Eigens Technologie sind.

DIE PHARMAINDUSTRIE SUCHT MARKTREIFE ENTWICKLUNGEN

„Seitens der Max-Planck-Gesellschaft waren wir damals sicher langsamer, als es sich die anderen Gründer wohl gewünscht hätten, aber wir betreten absolutes Neuland“, erinnert sich Jörn Erselius. Der heutige Geschäftsführer der Max-Planck-Innovation GmbH (MI) war damals mit der Ausgründung von Evotec befasst. MI hatte gerade erst eine Firma, Sugent Inc., in den USA gegründet, an der die Max-Planck-Gesellschaft auch Anteile hielt. Eigen, Henco und Aldag wollten zudem, dass sich die Max-Planck-Gesellschaft mit fünf Prozent an der zu gründenden Evotec be-



teilige und ein gutes Dutzend Patente einbringe. „Anteile von einer deutschen Firma hatten wir noch nie besessen. Was die Patente anbelangte, so gehörten einige uns allein, andere waren Gemeinschaftspatente mit Qiagen. Vor Sugan und Evotec war es Firmengründern laut Statuten der Max-Planck-Gesellschaft auch noch nicht erlaubt, sich an der Firma zu beteiligen, um Interessenkonflikte zu vermeiden. Diese Gemengelage stellte sich als große Herausforderung heraus, konnte aber mit der Max-Planck-Gesellschaft zukunftsweisend geklärt werden“, sagt Erselius.

Heute zählen Ausgründungen zur üblichen Praxis im Wissenschaftsbetrieb. MI beschäftigt inzwischen fünf Start-up-Manager mit vorwiegend betriebswirtschaftlichem Hintergrund, die in interdisziplinären Teams Ausgründungen unterstützen. Seit Anfang der 1990er-Jahre wurden neben Evotec über 150 weitere Unternehmen aus der Max-Planck-Gesellschaft ausgegründet. Sie beschäftigen Tausende Mitarbeiter. Viele Konzerne haben in den vergangenen Jahren die eigenen Forschungs- und Entwicklungsaufwendungen zurückgefahren, etwa in der Pharmaindustrie. „Dort sucht man heute mehr als früher nach marktreifen Entwicklungen, da

kommen wir mit unserer Grundlagenforschung häufig einfach zu früh“, so Erselius. Daher sind Start-ups oft ein sehr guter Weg, „um Know-how aus der Grundlagenforschung in die Märkte zu bringen“. Er spricht von einer Art Inkubatoren für Technologien, die sich auf diese Weise oft schneller und agiler zur Marktreife bringen ließen. „Dabei hilft uns auch das inzwischen umfangreiche Netzwerk zu Investoren und erfahrenen Managern.“

14 MILLIONEN WIRKSTOFFTESTS IM JAHR 2019

Evotec plant bei der Gründung den Aufbau von drei Geschäftsfeldern: Pharmaforschung, Diagnostik und technische Enzyme, zum Beispiel für Waschmittel. Mittel- bis langfristig ist geplant, diese dann jeweils wieder an die Börse zu bringen. Im Jahr 2000 gelingt das mit Direvo für den Bereich der technischen Enzyme. Bereits ein Jahr zuvor, 1999, geht Evotec selbst erfolgreich an die Börse. Nun hält die Max-Planck-Gesellschaft auch erstmals Aktien an einem deutschen Unternehmen und muss überlegen, wie sie als eine Forschungseinrichtung mit solchen Wertanlagen umgeht. Man ent-

Dem Gründer gewidmet: In Hamburg-Norderstedt belegt Evotec einen eigenen Campus, der den Namen Manfred Eigens trägt.

schied sich damals, so Erselius, „die Wertpapiere zunächst zu halten, um dem Markt ein Zeichen zu geben, dass wir dem Geschäftsmodell vertrauen“. Erst einige Jahre später verkaufte die Max-Planck-Gesellschaft ihre Wertpapiere nach und nach für mehrere Millionen Euro. Auch für die komplizierte Patentsituation fand man eine innovative Regelung: „Wir haben letztendlich alle Patente als ein Portfolio zusammengefasst und mit Evotec eine allumfassende Lizenzvereinbarung geschlossen.“

Im Jahr 2019 wurden in den Anlagen von Evotec in Hamburg mehr als 14 Millionen Tests mit neuen Wirkstoffen durchgeführt. Bis zu 40000 Proben werden pro Tag mit einem der Geräte des Unternehmens untersucht – allein am Standort in Hamburg stehen drei davon. Würden das Menschen machen, bräuchte man von ihnen einige Hundert. Bei Evotec übernehmen Roboterarme in verglasten Arbeitsräumen einen Großteil dieser vergleichsweise einfachen Arbeitsschritte: Sie setzen

Proben ein, entnehmen sie wieder, während auf einem Bildschirm die Analysen in Grafiken und bunte Farbverläufe übersetzt werden. In einer Anlage liefern lichtstarke Mikroskope automatisch hochauflösende Bilder der Zellproben. Man sieht dann zum Beispiel, wie gesunde Zellen und Tumorzellen auf die Wirkstoffe reagieren, schließlich soll der Wirkstoff später nur die Krebszellen töten, nicht gesundes Gewebe angreifen. Andere Apparate messen die Bindungskräfte zwischen Wirkstoff und Zelle. Die Labormaschinerie arbeitet 24 Stunden am Tag, nachts laufen die großen Tests, tagsüber die kleineren, die mehr Beteiligung des Personals erfordern.

Die Proben lagern in riesigen Gefrierschränken, werden von dort über ein Rohrsystem mit Luftdruck quasi in die Testanlagen geschossen, ein ebenso

effizientes wie faszinierendes Schauspiel. Mehr als 400 000 Proben, bei Evotec sagt man *compounds*, lagern in diesen Schränken. Am Standort Toulouse sind es weitere 1,7 Millionen Substanzen in einer Bibliothek, die sich Evotec mit dem Pharmaunternehmen Sanofi teilt. Der besondere Wert dieser Probenbibliothek ist die Reproduzierbarkeit: Wenn sich in Zukunft einmal Neuerungen auf der Wirkstoffseite einstellen, können die Versuche an genau denselben Proben wie schon bei den vorherigen Tests vorgenommen werden. Das erlaubt eine absolute Vergleichbarkeit der Daten. Evotec erhält von vielen der Kunden eine klassische leistungsorientierte Vergütung. Für zahlreiche der gemeinsam entwickelten Projekte hat Evotec mit den Kunden auch sogenannte *Co-owning*-Vereinbarungen abgeschlossen, das heißt, dass

man als Mitbesitzer am späteren Vermarktungserfolg partizipiert. Evotec erhält auch klassische Meilensteinzahlungen, sobald bestimmte Forschungsziele erreicht sind.

STROMMESSUNGEN FÜR ALZHEIMER-MEDIKAMENTE

Wie weit man heute bei Untersuchungen der einzelnen Zelle gehen kann, sieht man auf einem Bildschirm, der Stromflüsse in den Ionenkanälen von Zellen visualisiert. In diesem Labor werden Ausschläge mit Stromstärken von bis zu fünf Nanoampere gemessen. Das aktuelle Bild zeigt die Aktivität einiger Nervenzellen als wechselhaftes Aufleuchten, ein Zeichen dafür, dass diese Zellen miteinander kommunizieren. Vielleicht entsteht aus diesen Forschungen eines Tages ein Medikament gegen Alzheimer oder ein neues Schmerzmittel.

Im Kontrast zu diesen hochmodernen, faszinierenden Technologien wirkt die im Eingangsbereich ausgestellte Laborkonsole in Quetschorange wie ein Relikt aus alter Zeit. Sie erinnert an die Ausstattungen der ersten „Star Trek“-Serien. Dabei war die klobige Anlage mit kleinen Bildschirmen und einfachsten manuellen Armaturen noch vor 16 Jahren State of the Art. Es handelt sich um eine der ersten Anlagen, die Evotec selbst gebaut und vermarktet hat. Sie entstand beim Versuch, sich auch als Technologiehersteller zu etablieren. Am Ende wurden aber nur sechs dieser Maschinen verkauft, Evotec fehlten die Kapazitäten, die Geräte weltweit zu vermarkten. Der Bereich wurde an den Maschinenteknikhersteller Perkin-Elmer verkauft, von dem Evotec bis heute wichtige Technologien bezieht. Auch ein Unternehmen wie Evotec kann eben nicht alles machen. ◀

Automat für Alleskönner: In einem Hochdurchsatzverfahren testet Evotec Wirkstoffe mithilfe von induzierten pluripotenten Stammzellen, für deren Züchtung das Unternehmen eine besonders effektive Methode entwickelt hat.



„Wir wollen uns technologisch breiter aufstellen“

Werner Lanthaler, CEO von Evotec, über neue Formen der Zusammenarbeit mit der akademischen Grundlagenforschung und die richtigen Kunden.



Werner Lanthaler

Herr Dr. Lanthaler, wer sind die typischen Evotec-Kunden?

Werner Lanthaler: Wir sind Partner von Pharmaunternehmen, die ihre Innovationen outsourcen, von kleineren Biotech, die virtuell entwickeln und von akademischer Grundlagenforschung, für die wir industrielle Anwendungen prüfen.

Und die Kunden profitieren von preisgünstigerer Forschung?

Nein, wegen des Preises kommt niemand zu uns. Durch uns werden jedoch aus fixen Forschungskosten, etwa durch Ausgaben für Personal und Einrichtungen, flexible Kosten, die nur entsprechend den Forschungsaktivitäten und -fortschritten anfallen. Das gab es vor Evotec noch nicht. Neben dem technologischen Know-how war das Erkennen dieses künftigen Megatrends einer der wesentlichen Gründe für die erfolgreiche Entwicklung von Evotec.

Warum sollten Firmen oder Institute Forschung outsourcen?

Es geht um die Art und Weise, wie wir Forschung unterstützen, nämlich in höchster Qualität, *unbiased*, das heißt, ohne bewusste oder unbewusste Beeinflussung, weil etwa Unternehmen Forschung oft in die Richtung denken, in der sie selbst gut aufgestellt sind. Evotec liefert sehr schnell aussagekräftige Resultate, die für die Kunden bares Geld wert sein können, weil sie Projekte, die nicht erfolgversprechend sind, rechtzeitig abbrechen, oder eben forcieren, wenn sie sich als vielversprechend erweisen. Das verhilft Unternehmen zu mehr Agilität.

Haben Sie auch Ansprüche an Ihre Kunden?

Unsere Maxime lautet: „First in class, best in class.“ Bei uns sind jene Unternehmen richtig, die an Entwicklungen arbeiten, die wirklich für einen ganz neuen Therapieansatz stehen oder innovativer als Konkurrenzprodukte sind.

Haben Sie ein Beispiel dafür?

Wir haben in einer breit angelegten Partnerschaft mit Bayer unter anderem einen Wirkstoff gegen Unterleibsschmerzen bei Frauen mitentwickelt, die bisher nur symptomatisch behandelt werden, ohne die Ursache zu therapieren. Evotec hat das erste Molekül analysiert, das einen ganz neuen Behandlungsansatz denkbar macht.

Als Sie CEO von Evotec wurden, schrieb das Unternehmen mehr als 50 Millionen Euro Verlust, mittlerweile sind daraus über 100 Millionen Gewinn geworden. Eine klassische Erfolgsgeschichte?

Wenn Sie so wollen, dann aber eine, die allenfalls erst am Anfang steht.

Warum?

Der Markt für diese Services wird auf circa 30 Milliarden Euro geschätzt, weniger als zehn Prozent der Forschungen sind heute outgesourct, das Wachstumspotenzial ist entsprechend hoch. Wir rechnen mit jährlichen Wachstumsraten von bis zu zehn Prozent. Außerdem verfügen wir über mehr als hundert Wirkstoffziele in unserer Pipeline, die wir *co-own*, also mit den Kunden gemeinsam besitzen.

Und der Wettbewerb?

In den einzelnen Services existiert schon Wettbewerb, aber jemanden wie uns, der alle diese Services aus einer Hand anbietet mit diesem Geschäftsmodell, gibt es kein zweites Mal.

Wie sehen Sie die Beziehung zur akademischen Grundlagenforschung?

Wir können unseren akademischen Partnern sicher helfen, Grundlagenforschung in die Anwendung zu bringen. Wir möchten gern noch enger mit Forschungsinstituten zusammenarbeiten.

Wie könnten solche Partnerschaften künftig aussehen?

Wir haben ein Konzept mit dem Titel Academic BRIDGES* – das sind Gemeinschaftsprojekte mit führenden Forschungseinrichtungen und Finanzierungspartnern. Das erste dieser BRIDGE-Projekte, die LAB282, haben wir 2016 mit der University of Oxford initiiert. Mittlerweile gibt es fünf weitere BRIDGES in Nordamerika, Frankreich und Israel.

Was machen Sie da genau?

Wir validieren zum Beispiel erste Experimente auf Basis von Daten, auch hier geht es darum, rechtzeitig zu entscheiden, welche Versuche man weiterführt, welche man beendet.

Haben Sie einen Fokus?

Nicht nur klassische Lifesciences-Forschung, wir wollen uns technologisch breiter aufstellen. Die Max-Planck-Gesellschaft beispielsweise ist in diesem Punkt viel breiter aufgestellt als wir. Warum sollte man da nicht überlegen, ob man Kapazitäten gemeinsam nutzt?

Was treibt Sie an?

Ich erlebe jeden Tag neue Technologien, die wir zum Beispiel einsetzen, um neue Wirkstoffe für die derzeit 3300 Krankheiten zu erforschen, die heute ursächlich nicht behandelbar sind. Wenn man dabei auch noch ein Unternehmen wachsen lassen kann, dann motiviert das sehr. Besonders faszinieren mich unsere pluripotenten Stammzellen – sie werden die Forschung in der Welt dramatisch verändern. Irgendwann werden wir hoffentlich auch klinische Versuche in der Petrischale durchführen können. Interview: Dirk Böttcher

*BRIDGE steht für Biomedical Research, Innovation & Development Generation Efficiency.